



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

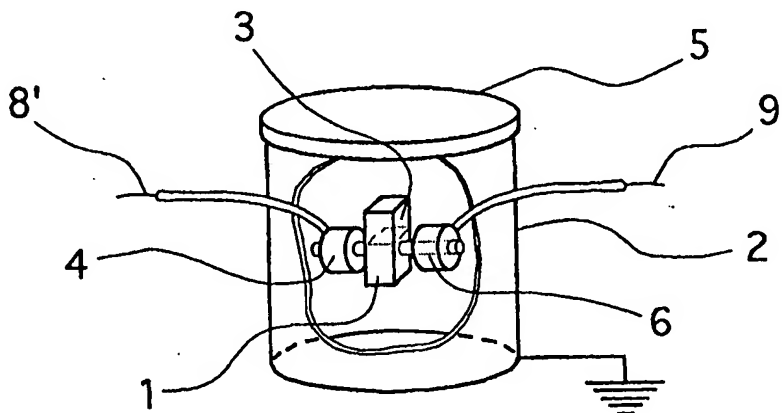
(51) Classification internationale des brevets ⁷ : G01N 33/487, 33/483, A61K 41/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/17638
			(43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02270 (22) Date de dépôt international: 23 septembre 1999 (23.09.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/12058 23 septembre 1998 (23.09.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DIGIBIO [FR/FR]; 34, avenue des Champs Elysées, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BENVENISTE, Jacques [FR/FR]; 3, rue Laroche, F-75014 Paris (FR). GUILLONNET, Didier [FR/FR]; 121, chemin du Val de Cagnes, F-06800 Cagnes-sur-Mer (FR). (74) Mandataire: VIDON, Patrice; Cabinet Patrice Vidon, Immeuble Germanium, 80, avenue des Buttes de Coësmes, F-35700 Rennes (FR).		(81) États désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.	

(54) Title: METHOD, SYSTEM AND DEVICE FOR PRODUCING SIGNALS FROM A SUBSTANCE, IN PARTICULAR ELECTRIC SIGNALS, CHARACTERISTIC OF SAID SUBSTANCE BIOLOGICAL AND/OR CHEMICAL ACTIVITY

(54) Titre: PROCÉDE, SYSTÈME ET DISPOSITIF POUR PRODUIRE À PARTIR D'UNE SUBSTANCE DES SIGNAUX, NOTAMMENT DES SIGNAUX ÉLECTRIQUES, CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE ET/OU CHIMIQUE DE LADITE SUBSTANCE

(57) Abstract

The invention concerns a method, a system and a device for producing, from a substance, electric signals characteristic of the biological activity of an active element contained in said substance. Said method consists in: placing said substance (1) in a zone (2, 3) subjected to a specific electric, magnetic and/or electromagnetic excitation field (4). Said method further includes a step which consists in transforming the fields resulting from the interaction between the specific excitation field and the substance, into signals, in particular electric signals, using a first transducer (6) receiving said resulting fields.



(57) Abrégé

La présente invention concerne un procédé, un système et un dispositif pour produire, à partir d'une substance, des signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique d'un élément actif contenu dans ladite substance. Ledit procédé comprenant l'étape de placer ladite substance (1) dans une zone (2, 3) soumise à un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique (4). Ledit procédé comprend en outre l'étape de transformer les champs résultants de l'interaction du champ d'excitation spécifique et de la substance, en des signaux, notamment des signaux électriques, au moyen d'un premier transducteur (6) recevant lesdits champs résultants.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé, système et dispositif pour produire à partir d'une substance des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique de ladite substance.

La présente invention concerne un procédé, un système et un dispositif pour produire à partir d'une substance des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance. L'invention concerne également un procédé et un système pour contrôler lesdits signaux.

L'invention concerne aussi les applications desdits procédé, système et dispositif notamment à la production de substances actives et à la détection de substances déterminées. L'invention concerne enfin les signaux liés à une activité biologique et/ou chimique, ainsi produits par lesdits procédé, système et dispositif.

On sait, depuis les travaux de recherche de Monsieur Jacques Benveniste, notamment ceux décrits dans la demande de brevet WO 94/17406 publiée le 4 août 1994, que l'on peut capter à partir d'un élément biologique et/ou chimique actif tel qu'un composé chimique, une cellule ou un micro-organisme, ou à partir d'une substance contenant cet élément actif telle qu'une préparation purifiée, un prélèvement biologique, un être vivant, un "signal électromagnétique caractéristique de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique" de ladite substance et/ou dudit élément actif contenu dans ladite substance.

On sait également qu'il est possible de transformer, notamment au moyen d'un transducteur, un tel signal électromagnétique en des signaux électriques. Dans la suite du texte on entend également par "signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de la dite substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance" les signaux électriques

dérivés par numérisation et/ou traitement de signal. Dans cette expression on emploie "caractéristique" dans le sens où les paramètres physiques des signaux électriques sont spécifiques à la substance ou à l'élément actif contenu dans ladite substance et que l'application de ces signaux électriques, via un transducteur, à un système biologique de contrôle permet

(i) d'induire une activité biologique et/ou chimique sur ledit système biologique de contrôle en rapport avec celle de la substance d'origine ou de l'élément actif qu'elle contient;

(ii) de révéler une caractéristique de la substance ou de l'élément actif qu'elle contient, à l'origine desdits signaux électriques.

La demande de brevet WO 94/17406 publiée le 4 août 1994, décrit un procédé et un dispositif pour capter "un signal électromagnétique caractéristique d'une activité biologique et/ou chimique ou d'un comportement biologique et/ou chimique" à partir d'un élément biologique et/ou chimique actif tel qu'un composé chimique, une cellule ou un micro-organisme, ou à partir d'une substance contenant cet élément actif tel qu'une préparation purifiée, un prélèvement biologique, un être vivant.

Les inventeurs ont depuis découvert qu'il est possible d'améliorer la qualité du signal électromagnétique capté ainsi que la fiabilité du procédé de production de ces signaux et qu'il est par conséquent possible de produire des signaux électriques caractéristiques susceptibles d'applications industrielles. La production de tels signaux électriques caractéristiques revêt une importance industrielle exceptionnelle.

Il devient ainsi possible de déceler et de caractériser des éléments actifs présents à faible concentration ou à très faible concentration dans une substance. A titre d'exemples, il est ainsi possible de contrôler la présence ou l'absence de composés chimiques tels que la caféine, le calcium-

ionophore, l'ovalbumine, le propranolol ou de micro-organismes tels que colibacilles, streptocoques, staphylocoques dont la présence est recherchée.

5 Il devient possible d'effectuer ces tests à distance de plusieurs milliers de kilomètres puisque les signaux caractéristiques sont des signaux électriques qui peuvent être instantanément transmis du lieu d'investigation au laboratoire de contrôle.

10 Il devient possible de modifier l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique d'un système biologique récepteur en le soumettant aux effets des signaux électriques caractéristiques. Il devient aussi possible de réaliser de nouveaux médicaments tels que des solutions soumises aux signaux de l'arnica, la bradykinine, la caféine, la nicotine. De nouvelles techniques de production de médicaments peuvent être mises en oeuvre. Par exemple, dans le cas de
15 certains médicaments tels que les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les antimitotiques qui, pour agir au sein des bactéries ou des virus ou des cellules (notamment tumorales), doivent franchir les barrières défensives de ceux-ci, on appliquera les signaux de ces médicaments directement au coeur des bactéries, des virus ou des cellules.
20 En effet, l'application des signaux électriques caractéristiques, via un transducteur approprié, génère des champs électromagnétiques qui pénètrent à l'intérieur des bactéries, des virus et des cellules et modifient leur comportement chimique et/ou biologique.

25 Il est possible de stocker dans des banques de données, en utilisant les techniques de l'informatique, les signaux électriques caractéristiques. Dès lors, la diffusion des ressources thérapeutiques, d'un point à un autre de la planète, en fonction des besoins, est instantanée.

Les exemples qui viennent d'être décrits concernent le domaine médical. De même l'industrie chimique, celle des composants électroniques seront

affectées par les nouvelles possibilités offertes par la présente invention. La mise en oeuvre de champs électromagnétiques, issus de signaux électriques caractéristiques, pour modifier le comportement des molécules et susciter des réactions chimiques ouvrira de nouvelles perspectives aussi bien en ce qui concerne la conception de nouveaux matériaux qu'en ce qui concerne leurs procédés de fabrication. Ainsi, par exemple, il sera possible de les utiliser comme catalyseurs susceptibles d'influencer la stéréochimie des molécules.

Le procédé selon l'invention permettant d'améliorer les performances des signaux électriques caractéristiques comprend les étapes :

- de placer ladite substance dans une zone soumise à un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique,

- de transformer les champs résultants de l'interaction du champ d'excitation spécifique et de la substance, en des signaux, notamment des signaux électriques, au moyen d'un premier transducteur recevant lesdits champs résultants.

Les inventeurs ont en effet constaté que, de manière surprenante, l'utilisation d'un champ d'excitation tel que par exemple un champ électromagnétique de puissance spectrale uniforme sur une plage de fréquence (par exemple bruit blanc de 1Hz à 20kHz) permet d'améliorer les performances des signaux électriques caractéristiques. A titre d'exemple d'un tel premier transducteur, on peut citer des petites bobines de fil de cuivre très sensibles d'une impédance de 300 ohms, de diamètre intérieur 6 mm, diamètre extérieur 16 mm, longueur 6 mm, utilisées habituellement comme capteurs téléphoniques.

De préférence, le procédé selon l'invention comprend en outre l'étape de traiter lesdits signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction de seconds signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ

d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance. A titre d'exemple, le traitement peut consister à soustraire ces deux signaux en utilisant deux bobines récepteur branchées en série et en opposition de phases, l'une faisant face à ladite substance et recevant le champ électromagnétique à travers ladite substance et l'autre recevant le champ électromagnétique en direct. Ainsi, la partie des signaux proprement caractéristique de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance, se trouve renforcée par rapport à celle provenant du premier transducteur uniquement.

A titre d'exemple, selon une autre variante de réalisation, le traitement peut consister à enregistrer consécutivement les signaux provenant de ladite substance puis les signaux provenant d'une substance neutre (de l'eau ou un sérum physiologique) puis à soustraire aux premiers signaux les seconds (qui servent de référence), cette soustraction étant réalisée avant ou après traitement des signaux comme décrit ci-après (soustraction des amplitudes ou des puissances spectrales).

De préférence, selon une variante de réalisation, le procédé selon l'invention comprend l'étape de traiter les signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des caractéristiques du champ d'excitation spécifique. Par exemple, le traitement de signal consiste à calculer la puissance spectrale à l'aide d'une transformée de Fourier, à tronquer la bande de fréquences utiles (filtre passe-bande), à normaliser par rapport à la puissance spectrale du champ d'excitation spécifique, à reconstituer un signal à l'aide d'une transformée de Fourier inverse. Comme dans le cas de la précédente variante, la partie des signaux proprement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance, se trouve ainsi renforcée

par rapport à celle produite sans traitement.

De préférence, le champ d'excitation spécifique a pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences. A titre d'exemple, la puissance spectrale est uniforme sur une bande de fréquence 1Hz à 20kHz. Ainsi, ladite substance est soumise à un champ d'excitation neutre de type bruit blanc.

De préférence également, la zone soumise au champ d'excitation spécifique est isolée des champs parasites provenant de l'environnement.

L'invention concerne également les applications des signaux produits. A cet effet, le procédé comprend en outre l'étape d'appliquer à un système biologique récepteur, au moyen d'un troisième transducteur, lesdits signaux provenant dudit premier transducteur. Dans le cas où lesdits signaux sont traités, ce sont les signaux ainsi traités qui sont appliqués au système biologique récepteur.

A titre d'exemple, ledit troisième transducteur générera et émettra un champ électromagnétique en direction de systèmes biologiques récepteurs tels qu'une matière porteuse ou un milieu réactif produisant des molécules stéréochimiques. Ce champ électromagnétique modifiera l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique du système biologique récepteur en fonction de la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance. Ainsi par exemple, on pourra diffuser le message de la caféine dans une boisson à base d'eau pour en faire une boisson diététique ou un complément alimentaire.

L'invention concerne également le contrôle des signaux électriques caractéristiques. A cet effet, le procédé comprend en outre l'étape de contrôler les corrélations entre d'une part, le signal provenant dudit premier transducteur ou le signal traité et d'autre part, l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite

substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance. Ce contrôle est effectué en appliquant, au moyen dudit troisième transducteur, les signaux provenant dudit premier transducteur à un système biologique de contrôle et en vérifiant que ledit système biologique de contrôle réagit de manière spécifique aux signaux provenant dudit premier transducteur. Dans le cas où lesdits signaux sont traités, ce sont les signaux ainsi traités qui sont appliqués audit système biologique de contrôle. La réaction dudit système biologique de contrôle doit être en rapport avec la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance dont sont issus les signaux provenant dudit premier transducteur. A titre d'exemple, on peut citer notamment comme système biologique de contrôle : un coeur de cobaye isolé, un couple ligand/récepteur notamment un couple antigène/anticorps, la peau d'un cobaye ou d'un lapin vivant que l'on soumet à un test d'injection cutanée, des cellules isolées ou en culture.

De manière surprenante, il a été constaté que le procédé selon l'invention pour produire des signaux caractéristiques délivre des signaux exploitables à partir d'une substance active dont l'élément actif peut même être contenu en faible ou très faible concentration (inférieure à 10^{-6} moles par litres). Le procédé selon l'invention peut donc être appliqué pour caractériser la présence d'un élément actif à l'état de trace dans une substance.

L'invention concerne également un système pour produire des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique d'une substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance. L'invention concerne aussi un système pour mettre en oeuvre les propriétés de tels signaux. Ledit système comprend un émetteur générant

un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique dans une zone où est située ladite substance. A titre d'exemple, on peut citer un émetteur ayant les caractéristiques suivantes : bobine de diamètre intérieur 50 mm, longueur 80 mm, $R = 3,6$ ohms, 3 couches de 112 spires de fil de cuivre, champ sur l'axe au centre 44 oe/A, au bord 25 oe/A. Ledit système comprend également un premier transducteur recevant des champs résultant de l'interaction dudit champ d'excitation spécifique et de ladite substance, ledit premier transducteur transformant lesdits champs résultants en des signaux, notamment des signaux électriques. A titre d'exemple, on peut citer un transducteur tels qu'une petite bobine de fil de cuivre très sensible d'une impédance de 300 ohms, de diamètre intérieur 6 mm, de diamètre extérieur 16 mm, de longueur 6 mm, utilisée habituellement comme capteur téléphonique. Dans le cas de cet exemple les caractéristiques des signaux électriques sortant du transducteur sont les suivantes : amplitude d'environ 200 mV crête à crête. Ledit système comprend en outre des moyens d'émissions pour appliquer lesdits signaux provenant dudit premier transducteur à un système biologique récepteur. A titre d'exemple de tels moyens d'émission, on peut citer un transducteur ayant les caractéristiques suivantes : bobine de diamètre intérieur 50 mm, longueur 80 mm, $R = 3,6$ ohms, 3 couches de 112 spires de fil de cuivre, champ sur l'axe au centre 44 oe/A, au bord 25 oe/A. On a cité précédemment des exemples de systèmes biologiques récepteurs. De préférence, le système selon l'invention comprend en outre des moyens pour traiter lesdits signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance. Ainsi, lesdits signaux traités sont davantage caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance.

De préférence selon une autre variante de l'invention, le système comprend en outre des moyens pour traiter les signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des caractéristiques du champ d'excitation spécifique. Dans le cas de cette variante de réalisation également, lesdits signaux traités sont davantage caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance.

De préférence, ledit champ d'excitation spécifique a pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences.

De préférence, le système selon l'invention comporte en outre des moyens pour isoler ladite zone des champs parasites provenant de l'environnement.

De préférence, le système selon l'invention comprend en outre des moyens de contrôle pour contrôler les corrélations entre d'une part, le signal provenant dudit premier transducteur ou le signal traité et d'autre part, l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance. Lesdits moyens de contrôle comprennent un troisième transducteur appliquant les signaux provenant dudit premier transducteur à un système biologique de contrôle. Dans le cas où les signaux sont traités, ce sont les signaux traités qui sont appliqués au système biologique de contrôle. Lesdits moyens de contrôle comprennent en outre des moyens pour vérifier que le système biologique de contrôle réagit de manière spécifique aux signaux provenant dudit premier transducteur, selon la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance dont sont issus les signaux provenant dudit premier transducteur. A titre d'exemple, on peut citer comme système biologique de contrôle : un coeur de cobaye isolé, un couple

ligand/récepteur notamment un couple antigène/anticorps, une matière injectable provoquant des réactions cutanées, des cellules isolées ou en culture.

De préférence, le système selon l'invention est tel que ladite substance
5 contient un élément actif en faible concentration ou très faible concentration.

L'invention concerne également un dispositif pour produire des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique
10 d'une substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance. Ledit dispositif comprend un émetteur générant un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique dans une zone où est située ladite substance. Il comprend aussi un premier transducteur recevant des champs résultant de l'interaction dudit champ
15 d'excitation spécifique et de ladite substance. Ledit premier transducteur transforme lesdits champs résultants en des signaux, notamment des signaux électriques. Lesdits signaux sont caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance.

20 Le dispositif selon l'invention comprend en outre des moyens pour traiter lesdits signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance.

Le dispositif selon une autre variante de réalisation de l'invention
25 comprend en outre des moyens pour traiter les signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des caractéristiques du champ d'excitation spécifique.

De préférence, ledit champ d'excitation spécifique a pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences.

De préférence, le dispositif selon l'invention comporte en outre des moyens pour isoler ladite zone des champs parasites provenant de l'environnement.

5 L'invention concerne également les applications du procédé, du système ou du dispositif ci-dessus décrits. Plus particulièrement, l'invention concerne la production de substances actives notamment la production de médicaments. Lesdites substances actives sont produites en appliquant
10 lesdits signaux provenant dudit premier transducteur à une substance porteuse. Dans le cas où lesdits signaux sont traités, ce sont les signaux ainsi traités qui sont appliqués à la substance porteuse.

L'invention concerne également l'application du procédé, du système ou du dispositif qui a pour objet l'établissement d'une table de correspondance entre les signaux caractéristiques issus d'une substance
15 déterminée ou d'un élément actif contenu dans ladite substance déterminée et les modifications qu'ils peuvent induire sur des systèmes biologiques tests. De telles tables de correspondance entrent également dans le champ de l'invention, ainsi que l'utilisation de telles tables de correspondance pour détecter ladite substance déterminée ou ledit élément
20 actif contenu dans ladite substance déterminée. Cette détection peut notamment être effectuée à distance, après transmission dudit signal caractéristique à un laboratoire de tests disposant des systèmes biologiques tests. Les tables de correspondance peuvent être également utilisées pour contrôler la production de produits homéopathiques, en permettant de vérifier l'activité de ceux-ci lors des phases successives de dilution.

25 L'invention concerne également les signaux électriques liés à une activité biologique et/ou chimique, obtenus en mettant en oeuvre le procédé, le système ou le dispositif selon l'invention. Il est possible de caractériser ces signaux par les effets qu'ils produisent sur un système biologique de contrôle ainsi que cela a été décrit ci-dessus.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description de variantes de réalisation de l'invention, données à titre d'exemple indicatif et non limitatif, ainsi qu'à la lecture des exemples d'expérimentations ayant permis de valider le procédé de production de signaux électriques caractéristiques, objet de la présente invention, et qui se réfèrent aux dessins annexés dans lesquels :

- la figure 1 représente un schéma d'un exemple de réalisation d'un système et d'un dispositif de production de signaux électriques caractéristiques, ledit système comportant un applicateur permettant d'appliquer les signaux électriques caractéristiques à un système biologique récepteur,

- la figure 1a représente une vue détaillée en perspective d'une partie du dispositif de production de signaux électriques, montrant l'émetteur de champ d'excitation et le transducteur recevant les champs résultants,

- la figure 1 b représente sous forme de bloc diagramme le type de micro-ordinateur utilisé soit pour générer les champs d'excitation, soit pour enregistrer et transmettre sous forme numérisée les signaux électriques caractéristiques, soit pour appliquer les signaux électriques caractéristiques à des systèmes biologiques récepteurs via des transducteurs,

- la figure 1 c représente une vue détaillée en perspective d'une partie de l'applicateur destiné à appliquer les signaux électriques caractéristiques à des systèmes biologiques récepteurs,

- la figure 2 représente un schéma d'un exemple de réalisation d'un applicateur permettant de contrôler la présence des signaux électriques caractéristiques issus d'une solution d'acétylcholine en les appliquant à un système biologique de contrôle constitué par un coeur de cobaye isolé perfusé,

- la figure 3 représente un schéma d'un exemple de réalisation d'un

applicateur permettant d'appliquer les signaux électriques caractéristiques issus d'une solution contenant comme élément biologique actif le *Escherichia coli K1*, le *Streptococcus* ou un anticorps dirigé contre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli K1*.

5 - la figure 3a montre une image noir et blanc de 320 pixels x 240 pixels des précipitats formés au cours de la réaction de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli K1* et d'un anticorps dirigé contre cet antigène, après application des signaux électriques caractéristiques provenant d'un système biologique contenant le
10 *Streptococcus*,

 - la figure 3b montre une image noir et blanc de 320 pixels x 240 pixels des précipitats formés au cours de la réaction de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli K1* et d'un anticorps dirigé contre cet antigène, après application des signaux électriques
15 caractéristiques provenant d'un système biologique contenant l'*Escherichia coli K1*,

 - la figure 3c montre une image noir et blanc de 320 pixels x 240 pixels des précipitats formés au cours de la réaction de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli K1* et d'un anticorps
20 dirigé contre cet antigène, après application simultanée des signaux électriques caractéristiques provenant d'un système biologique contenant le *Streptococcus* et provenant d'un système biologique contenant un anticorps dirigé contre l'*Escherichia coli K1*,

 - la figure 3d montre une image noir et blanc de 320 pixels x 240
25 pixels des précipitats formés au cours de la réaction de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli K1* et d'un anticorps dirigé contre cet antigène, après application simultanée des signaux électriques caractéristiques provenant d'un système biologique contenant l'*Escherichia coli K1*, et provenant d'un système biologique contenant

un anticorps dirigé contre l'*Escherichia coli* K1,

- la figure 4 montre une image de la réaction d'allergie sous-cutanée d'une peau de cobaye après injection de 0,1 ml d'eau distillée, l'eau distillée ayant été préalablement soumise à un applicateur de signaux électriques caractéristiques issus d'un neuromédiateur tel que l'acétylcholine (ACh).

On va maintenant décrire un exemple de réalisation d'un système et d'un dispositif de production de signaux électriques caractéristiques, en se référant aux figures 1, 1a, 1b et 1c. Sur ces figures, on a représenté schématiquement une variante de réalisation d'un système permettant de produire des signaux électriques caractéristiques et de les mettre en oeuvre à des fins industrielles. Ces signaux sont caractéristiques, au sens de la présente invention, de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique d'une substance.

Le système comprend un dispositif 10 pour produire des signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique d'une substance 1 ou d'un élément actif contenu dans ladite substance. Dans le cas de la variante décrite en se référant aux figures 1, 1a, 1b et 1c ladite substance 1 est une solution de caféine 10^{-6} M.

Le dispositif 10, localisé à Paris par exemple, produit des signaux électriques caractéristiques qui sont numérisés après conversion analogique-numérique. Les signaux ainsi numérisés sont, de manière connue en soi, transmis à distance, par exemple par un réseau de communication informatique du type internet mettant en oeuvre des liaisons hertziennes 11. Les signaux numérisés ainsi transmis sont reçus par un applicateur 12, situé à New York par exemple, comportant des moyens d'émission 13. Les moyens d'émission 13 permettent d'appliquer les signaux caractéristiques (après conversion numérique-analogique) à un

système biologique récepteur. Dans le cas de la variante décrite en se référant aux figures 1, 1a, 1b et 1c, le système biologique récepteur est une boisson diététique. Les signaux numérisés peuvent être traités 27, enregistrés et stockés 33 préalablement à leur transmission à distance et/ou avant d'être appliqués à un système biologique récepteur.

Le dispositif de production des signaux 10 comprend une enceinte 2 munie d'un blindage électrique et magnétique l'isolant des champs parasites provenant de l'environnement. L'enceinte cylindrique blindée est composée de trois couches superposées : cuivre, fer doux, mumétal, réalisées en tôle de 1mm d'épaisseur. L'enceinte a un diamètre intérieur de 65 mm et une hauteur de 100 mm. L'enceinte est fermée par un couvercle blindé 5. Un émetteur 4 est situé à l'intérieur de l'enceinte. Il génère un champ d'excitation spécifique de nature électromagnétique. L'émetteur est alimenté par un générateur 14. Dans l'enceinte 2 est placée une cuve 3 en verre ayant pour dimension 10mm x 10mm x 45mm. Cette cuve 3 contient 1 ml de la substance 1. L'émetteur 4 comporte une bobine avantageusement complétée par un noyau magnétique en fer doux. La bobine émettrice 4 a une impédance de 300 ohms, un diamètre intérieur de 6 mm, un diamètre extérieur de 16 mm, une longueur de 6 mm. Le noyau magnétique en fer doux est placé au contact des parois extérieures de la cuve 3. Ladite substance est ainsi soumise au champ d'excitation émis par l'émetteur 4. Le générateur 14 est conçu pour générer un signal basse fréquence notamment des signaux carrés ou sinusoïdaux basse fréquence, du bruit rose ou, avantageusement, du bruit blanc. Le spectre du signal d'excitation alimentant la bobine émettrice 4 correspond sensiblement au spectre des fréquences audibles (20 Hz - 20 000 Hz). Le générateur 14 peut être un générateur de signal analogique de type connu, utilisant par exemple une mémoire morte (ROM, PROM, EPROM, EEPROM en terminologie anglo-saxonne) contenant le signal numérique du bruit désiré.

Cette mémoire est reliée de manière connue en soi à un convertisseur numérique-analogique. On peut utiliser aussi un micro-ordinateur 14, muni d'une carte son 25 comportant un convertisseur numérique-analogique 41. On peut par exemple utiliser un ordinateur 14 de type PC, opérant sous le système d'exploitation WINDOWS® 95 de la Société MICROSOFT et comportant, outre la carte son 25 un microprocesseur 27, une interface d'entrée/sortie 29, un contrôleur 31 d'une mémoire de masse 33 et une interface vidéo 35 reliés par un ou plusieurs bus 37. Le convertisseur numérique analogique 41 de la carte son 25 comporte une borne de sortie 8. La borne de sortie 8 de la carte son du micro-ordinateur 14 est reliée à la borne d'entrée 8' de l'émetteur 4, via un amplificateur 15 dont les caractéristiques sont les suivantes : bande passante de 10 Hz à 20 kHz, gain 1 à 10, sensibilité d'entrée +/- 1 V. Parmi les cartes son 25 que l'on peut utiliser, on peut citer par exemple la carte Soundblaster 16 vendue par la Société CREATIVE LABS.

Le transducteur 6, situé à l'intérieur de l'enceinte 2, reçoit les champs résultant de l'interaction dudit champ d'excitation spécifique et de ladite substance 1. Le transducteur 6 transforme lesdits champs résultants en des signaux électriques. Ces signaux électriques se présentent, aux bornes de sortie 9' du transducteur 6, sous la forme d'une différence de potentiel variable ou d'un courant électrique d'intensité variable. Le transducteur 6 comporte une bobine ayant un noyau en fer doux. Cette bobine 6 a une impédance de 300 ohms, un diamètre intérieur de 6 mm, un diamètre extérieur de 16 mm, une longueur de 6 mm. Le noyau magnétique en fer doux est placé au contact des parois extérieures de la cuve 3.

Avantageusement, les signaux électriques caractéristiques disponibles à la sortie du transducteur 6 sont amplifiés par un préamplificateur 16. L'amplificateur-préamplificateur 16 présente les caractéristiques suivantes : bande passante de 10 Hz à 20 kHz, gain 50 à 100 pour une sensibilité

d'entrée +/- 100 mV ou gain 500 à 2000 pour une sensibilité d'entrée de +/- 5 mV (à utiliser dans le cas d'un branchement "série opposition" d'un second transducteur). Les signaux électriques caractéristiques peuvent être enregistrés 31, stockés 33, transférés 11, 29 à distance en mettant en oeuvre les technologies connues de l'électronique, de l'informatique et des télécommunications.

L'enregistrement des signaux électriques caractéristiques, ou celui des signaux électriques qui en dérivent après amplification ou traitement, peut être effectué en analogique par un enregistreur de signal, notamment sur bande magnétique, adapté aux fréquences des signaux électriques caractéristiques à la sortie du transducteur 6. Comme la bande passante utilisée correspond à la bande audio, on peut notamment utiliser un magnétophone. La borne de sortie 9' du dispositif de production de signaux 10 est reliée à l'entrée microphone ou à l'entrée ligne d'un tel magnétophone. Lors de la lecture, les signaux électriques caractéristiques enregistrés sont recueillis à une borne de sortie, notamment à la sortie ligne ou à la sortie haut-parleur du magnétophone. De préférence, on effectue un enregistrement numérique des signaux électriques caractéristiques après conversion analogique-numérique desdits signaux. A cet effet, on utilise un micro-ordinateur 17, muni d'une carte d'acquisition de signal 25. On peut par exemple utiliser un ordinateur de type PC 17, opérant sous le système d'exploitation WINDOWS® 95 de la Société MICROSOFT. Ce micro-ordinateur peut être du même type que celui utilisé pour générer le champ d'excitation. Ce peut être le même micro-ordinateur. Dans ce cas il comporte, outre la carte son, une carte d'acquisition 25, un microprocesseur 27, une interface d'entrée/sortie 29, un contrôleur 31 d'une mémoire de masse 33 et une interface vidéo 35 reliés par un ou plusieurs bus 37. La carte d'acquisition 25 comporte un convertisseur analogique-numérique 39 ayant, de préférence, une résolution supérieure à 12 bits, avantageusement

égale à 16 bits, ainsi qu'une fréquence d'échantillonnage double de la fréquence maximale que l'on veut pouvoir numériser, par exemple 44kHz. La sortie 9' du transducteur 6 est reliée à l'entrée 9 du convertisseur analogique-numérique 39 via le préampli 16.

5 Toutes les liaisons sont réalisées en câble blindé. Tous les appareils sont mis à la masse.

Pour le traitement des signaux électriques caractéristiques ou des signaux qui en dérivent, on utilise avantageusement le logiciel Matlab de la société "The MathWorks". On connecte la sortie du dispositif 10 de production
10 de signaux électriques caractéristiques à l'entrée 9 du convertisseur analogique-numérique 39 de la carte 25 de l'ordinateur 17. On procède à une acquisition des signaux électriques caractéristiques pendant une durée par exemple comprise entre 1 et 60 s (par exemple 6 sec) et on enregistre le fichier numérique dans une mémoire de masse 33, par exemple sous la
15 forme d'un fichier son au format WAV. Ce fichier peut éventuellement subir un traitement numérique, comme par exemple une amplification numérique pour calibrage du niveau de signal, un filtrage pour l'élimination de fréquences non désirées, ou être transformé en son spectre par une transformée de FOURIER discrète, de préférence par l'algorithme de
20 transformée de FOURIER rapide (FFT "Fast Fourier Transform" en terminologie anglo-saxonne).

La durée du signal produit peut être augmentée en répétant dans un fichier plusieurs fois un fragment ou la totalité du fichier-son produit originalement.

25 Ces moyens de traitement des signaux électriques caractéristiques peuvent être utilisés pour améliorer les performances desdits signaux électriques caractéristiques. Dans le cas d'une première variante de réalisation, il est prévu un second transducteur du même type que celui précédemment décrit. Ce second transducteur transforme le champ d'excitation en

signaux électriques, en l'absence de ladite substance. Ces signaux électriques sont soustraits par un branchement en série opposition aux signaux provenant du premier transducteur. On obtient ainsi des signaux plus représentatifs de l'interaction du champ d'excitation spécifique et de la substance. Dans le cas d'une deuxième variante de réalisation, les moyens de traitement prennent en compte les caractéristiques du champ d'excitation spécifique et retrace les signaux électriques caractéristiques de la manière suivante. On procède tout d'abord au calcul de la répartition de la puissance spectrale (PSD). Puis on tronque cette puissance spectrale en ne conservant que la bande des fréquences allant par exemple de 140Hz à 14kHz, on reconstitue un signal à partir de cette puissance spectrale et des phases générées aléatoirement, enfin on calibre la puissance du signal ainsi produit.

Les signaux électriques caractéristiques disponibles à la sortie du la sortie du dispositif constitué par la combinaison de l'émetteur 4, du transducteur 6 et le cas échéant du préamplificateur 16 constituent déjà en soi des produits susceptibles d'applications industrielles. Ils peuvent être amplifiés, traités, enregistrés, stockés, transférés à distance en mettant en oeuvre les technologies connues de l'électronique, de l'informatique et des télécommunications. On a vu pour quelles applications industrielles ils pouvaient être notamment mis en oeuvre.

Le fichier des signaux électriques caractéristiques, enregistrés sous forme numérique comme il vient d'être décrit, éventuellement après traitement, peut être transférés à distance par un réseau de communication informatique. Ce réseau peut comporter des liaisons hertziennes 11. Le fichier des signaux électriques caractéristiques ainsi transmis est enregistré par la mémoire de masse du micro-ordinateur 18. On peut par exemple utiliser un ordinateur de type PC, opérant sous le système d'exploitation WINDOWS[®] 95 de la Société MICROSOFT. Ce micro-ordinateur 18 peut

être du même type que celui utilisé pour générer le champ d'excitation. Le fichier des signaux caractéristiques ainsi transmis et enregistré peut être exploité, de manière connue en soi, pour produire des signaux électriques caractéristiques analogiques. Le fichier éventuellement traité est transformé
5 par un convertisseur numérique-analogique 41 de la carte 25 (ou d'une carte séparée) de l'ordinateur 18. Le convertisseur numérique-analogique 41 délivre sur sa sortie 8 des signaux électriques analogiques caractéristiques de l'activité biologique de la substance dont ils sont issus. Ces signaux peuvent être transformés, comme il sera ci-après décrit, en
10 champs électromagnétiques et appliqués à des systèmes biologiques.

On va maintenant décrire, en se référant à la figure 1c, un exemple de réalisation d'un système permettant d'appliquer les signaux électriques caractéristiques à un système biologique récepteur et d'en modifier le comportement chimique. Le flacon 50 contient le système biologique
15 récepteur. Celui-ci est constitué, par exemple, de 10ml d'eau distillée pour préparation injectable (Biosedra ou autres marques) dans un tube de 15ml en polypropylène polypropylène (Falcon, Becton Dickinson 2097). Ce flacon est disposé dans un champ électromagnétique rayonné par un transducteur 51, typiquement une bobine. La bobine a, par exemple, une
20 longueur de 120 mm, un diamètre intérieur de 25 mm, un diamètre extérieur de 28 mm, présente 631 tours d'un fil de diamètre 0,5mm et une résistance de 4 ohms. La bobine 51 est connectée à la masse. Sans que cela représente un quelconque caractère limitatif, la bobine 51 du transducteur a un axe vertical permettant l'introduction du flacon 50 contenant le système
25 biologique récepteur. Les bornes d'entrée 8' de cette bobine 51 sont reliées, dans le cas de la variante de réalisation décrite, à la sortie 8 du convertisseur analogique-numérique 41 du micro-ordinateur 18 via un amplificateur 19 ayant les caractéristiques suivantes : bande passante de 10 Hz à 20 kHz, gain 1 à 20, sensibilité d'entrée 250mV, puissance de sortie

RMS 60W sous 8 ohms, rapport signal sur bruit 80dB. La tension aux bornes de la bobine 51 a une amplitude de 5 Volts efficaces et le signal est appliqué pendant 10 min. Les bornes d'entrée 8' de l'applicateur peuvent être également, dans le cas de certaines variantes de réalisation, directement connectées à la sortie du préamplificateur 16 ou à la sortie 8 du convertisseur numérique-analogique 41 de l'ordinateur 17.

L'invention concerne également les méthodes permettant de contrôler les corrélations entre d'une part, ledit signal le signal provenant du transducteur 6 et d'autre part, l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance. Ce contrôle est effectué en appliquant, au moyen d'un transducteur du type décrit en se référant à la figure 1c, les signaux provenant du transducteur 6 à un système biologique de contrôle et en vérifiant que ledit système biologique de contrôle réagit de manière spécifique aux signaux provenant dudit premier transducteur. Dans le cas où lesdits signaux sont traités, ce sont les signaux ainsi traités qui sont appliqués audit système biologique de contrôle. La réaction dudit système biologique de contrôle doit être en rapport avec la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance dont sont issus les signaux provenant dudit premier transducteur.

A titre d'exemple de système biologique de contrôle, on va maintenant décrire en se référant à la figure 2 un test dérivé de celui connu sous le nom de test du coeur de cobaye isolé perfusé (ou expérience de Langendorff) et dont la procédure est décrite

Dans l'ouvrage intitulé : "Methods in Immunology and Immunochemistry" édité par Willams and Chase, Academic Press, 1976, notamment page 68 ; ou encore dans l'ouvrage intitulé : "L'expérimentation animale en

cardiologie" INSERM Médecine-Science - Coll. Flammarion - Auteur: Bernard SWYNGHEDAUW - notamment Chap 3.1 p81 "Organe Isolé - Coeur Isolé selon Langendorff - Montage à pression coronaire constante"; ou encore dans l'ouvrage intitulé "The isolated perfused Heart according to Langendorff" H.J. Döring, H. Dehnert - Biomesstechnik - Verlag March GmbH, D - 7806 March. On reconnaît sur la figure 2 le schéma connu de l'expérience de Langendorff. L'appareillage décrit dans ces ouvrages a été complété par un transducteur se présentant sous la forme d'une bobine 60 de fil de cuivre émaillé de diamètre 0,5 mm, ayant un diamètre de 110 mm, une longueur de 40 mm et présentant une impédance de 4 ohms.

Trois expériences ont été effectuées avec des signaux électriques caractéristiques provenant respectivement des substances suivantes :

- pour la première, du calcium-ionophore A 23187 (Sigma C-7522) (I) à la concentration de 10^{-6} M dans de l'eau distillée pour préparation injectable (par exemple de marque Biosédra).

- pour la deuxième, de l'eau distillée pour préparation injectable (par exemple de marque Biosédra). (E)

- pour la troisième, de la caféine (Sigma C-0750) (C) à la concentration de 10^{-6} M dans de l'eau distillée pour préparation injectable (par exemple de marque Biosédra).

Pour chacune de ces trois expériences, les substances ont été placées dans la cuve 3 de l'enceinte 2 et il a été procédé à l'acquisition de leurs signaux électriques caractéristiques conformément au processus opératoire décrit en se référant aux figures 1, 1a et 1b.

On a appliqué au coeur de cobaye les trois signaux électriques caractéristiques produits comme il a été ci-dessus décrit, en connectant la bornes 8' de la bobine 60 à la sortie de l'ampli 19 de puissance 60W. Les trois signaux caractéristiques ont été appliqués pendant 2 min sous une tension de 5 Veff.

Le collecteur de fraction a collecté les tubes permettant de mesurer le débit du coeur de cobaye à raison de un tube par minute. La solution tampon traversant le coeur avait la composition suivante : CaCl 2mM, NaHCO₃ 25 mM, NaCl 118 mM, Kcl 4.7 mM, MgSO₄ 1.2 mM, KHPO₄ 1.2 mM, Glucose 11 mM, Pyruvate 2 mM.

5

Le tableau ci-après indique (en ml) la quantité de solution tampon récupérée dans les tubes collecteurs au cours du temps.

Temps minutes	Pas de signal	Signal calcium-ionophore	Signal eau	Signal caféine
1	4,4	4,4	4,5	4,3
2	4,3	4,3	4,5	4,4
3	4,3	4,4	4,4	4,4
4	4,4	4,3	4,5	4,5
5	4,4	4,2	4,5	4,2
6	4,3	4,9	4,4	4,0
7	4,3	5,2	4,4	3,6
8	4,4	5,4	4,5	3,4
9	4,3	5,4	4,5	3,2
10	4,4	5,2	4,4	3,0
11	4,3	5,0	4,5	3,0
12	4,4	5,0	4,4	3,2
13	4,3	4,8	4,4	3,4
14	4,4	4,8	4,5	3,6
15	4,3	4,6	4,4	3,8
20	4,3	4,5	4,4	4,0
25	4,3	4,5	4,5	4,1
30	4,3	4,5	4,4	4,0

Ce tableau met en évidence que le coeur de cobaye a réagi aux signaux

électriques caractéristiques provenant du calcium-ionophore, de l'eau et de la caféine comme il aurait réagi à des injections de chacune de ces trois substances (voir tableau ci-après).

Temps Minutes	Eau	calcium-ionophore 10 ⁻⁶ M	caféine 10 ⁻⁶ M
1	5,2	5,1	5,1
2	5,1	5,0	5,0
3	5,0	5,2	5,0
4	5,1	5,0	4,9
5	5,1	4,9	4,6
6	5,2	5,4	4,2
7	5,2	5,6	4,0
8	5,1	6,2	4,1
9	5,1	6,4	4,0
10	5,2	6,4	4,2
11	5,1	6,2	4,1
12	5,0	6,0	4,3
13	5,1	6,0	4,4
14	5,0	5,9	4,5
15	5,0	6,0	4,5
20	5,1	5,7	4,6
25	5,0	5,4	4,5
30	5,0	5,2	4,5

A titre d'exemple, on va maintenant décrire en se référant aux figures 3, 3a 3c, et 3d un test de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli* K1 et un anticorps dirigé contre cet antigène permettant de contrôler les signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique d'*Escherichia coli*. Ce test est ci-après désigné sous le nom de test de

précipitation.

On teste les effets sur une réaction de précipitation entre l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli* K1 et un anticorps dirigé contre cet antigène :

5 - de l'application d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'une substance antigénique étrangère à cette réaction telle que le *Streptococcus*,

 - de l'application d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique de l'antigène polysaccharide d'*Escherichia coli*,

10 - de l'application simultanée d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique de *Streptococcus* et du signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'un anticorps dirigé contre *Escherichia coli*,

15 - de l'application simultanée d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'*Escherichia coli* et du signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'un anticorps dirigé contre cet antigène.

20 L'acquisition des signaux électriques caractéristiques des activités biologiques d'*Escherichia coli*, de son anticorps spécifique et de l'antigène polysaccharidique de *Streptococcus* a été réalisée au moyen du dispositif 10 décrit en se référant aux figures 1, 1a, 1b.

25 L'acquisition du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de *Streptococcus* a été effectuée en plaçant au centre de l'enceinte 2 une cuve 3 contenant 1 ml d'une suspension aqueuse de bactéries *Streptococcus* préalablement formolées (6.10^6 cfu/ml).

 L'acquisition des signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique de l'anticorps spécifique d'*Escherichia coli* et de son anticorps spécifique a été réalisée en opérant de la même manière, mais en utilisant respectivement :

- une cuve 3 contenant 1 ml d'une suspension aqueuse de bactéries d'*Escherichia coli* K1 préalablement formolées (6.10^6 cfu/ml).

- une cuve 3 contenant 1 ml d'une suspension de particules d'un latex sensibilisé par un anticorps monoclonal de souris spécifique d'*Escherichia coli* K1, provenant d'une trousse PASTOREX® MENINGITIS (Référence 61709 - SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR).

Les tests ont été réalisés en utilisant comme réactifs :

- d'une part, une solution d'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli* K1 préparée par dissolution d'un extrait antigénique provenant d'une trousse PASTOREX® MENINGITIS (Référence 61709 - SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR) dans 1 ml d'eau distillée et stérile, puis dilution au 1/7, 1/7,5 ou 1/8 dans du sérum physiologique ; et

- d'autre part, le latex sensibilisé par un anticorps monoclonal de souris spécifique de l'anticorps d'*Escherichia coli* K1 présent dans cette même trousse, après dilution au 1/3 dans du sérum physiologique.

Pour chacun des tests, on a utilisé le protocole suivant :

- on place dans une étuve chauffée à 37°C un transducteur 151 constitué par une bobine mesurant 120 mm de long et 25 mm de diamètre interne, présentant 631 tours et une résistance de 4,7 Ohm et reliée par son entrée 8' à la sortie 8 du convertisseur numérique-analogique 41 d'une carte Soundblaster d'un ordinateur 17 (on pourrait également utilisé un ordinateur 18 situé à distance) restituant les fichiers d'enregistrement constitués par les signaux électriques que l'on souhaite appliquer le temps nécessaire pour amener ce transducteur à la température de 37°C ;

- on dépose sur une lame 147 munie d'un capillaire 149 en forme de serpent (de type de celles fournies dans les kits PASTOREX MENINGITIS), à faible distance de l'ouverture de ce dernier, une goutte 145 (soit 40 à 50 µl) de la solution antigénique telle que décrite au point b) ci-avant, ainsi qu'une goutte 143 (correspondant également à un volume de

40 à 50 µl) du latex sensibilisé par l'anticorps, en prenant garde à ce que ces gouttes ne se mélangent pas.

- on applique, aux deux gouttes de réactifs ainsi déposées, le ou les signaux électriques désirés en plaçant la lame au centre du transducteur 151 pendant environ 2 mn et en restituant un fichier son à l'aide de l'ordinateur 17 (ou de l'ordinateur 18 situé à distance),

- on mélange les deux gouttes de réactifs 143, 145 pendant environ 10 secondes et on laisse pendant environ 13 minutes dans l'étuve le mélange réactionnel migrer dans le capillaire et la réaction de précipitation se produire ;

- on sort la lame de l'étuve et on procède alors à une lecture de cette précipitation.

Cette lecture est réalisée par analyse, au moyen d'un logiciel d'analyse et de traitement d'images implémenté sur un ordinateur de type PC tournant sous le système d'exploitation WINDOWS® 95 (MICROSOFT), d'une image acquise à l'aide d'une caméra vidéo positionnée sur un microscope optique et connectée audit ordinateur par une carte d'acquisition vidéo. La caméra travaille en niveaux de gris. Un premier traitement augmente le contraste, le seuil étant réglé de manière à ce que les précipitats apparaissent en noir, tandis que les zones dépourvues de particules de latex ou de précipitats apparaissent en blanc.

A partir de l'analyse de la répartition spatiale bidimensionnelle des zones sombres de l'image, l'ordinateur détermine un index de précipitation (I) calculé selon la formule :

$$I = \frac{\text{Surface des précipitats de taille supérieure à 60 pixels}}{\text{Surface des précipitats de taille égale ou inférieure à 60 pixels}}$$

L'index de précipitation est d'autant plus élevé que la taille des précipitats formés au cours de la réaction de précipitation est plus importante. Le test

de contrôle de la présence d'un signal caractéristique de l'activité biologique d'*Escherichia coli* est considérée comme positif lorsque, lors d'une expérience, l'application des signaux électromagnétiques caractéristiques de l'activité biologique d'*Escherichia coli* et/ou de l'activité biologique de son anticorps spécifique conduit à l'obtention d'index de précipitation significativement (au moins 40%) supérieur au maximum de ceux obtenus, dans les mêmes conditions, et sur par exemple 3 expériences, après application du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de *Streptococcus*.

Le tableau A ci-après présente les index de précipitation obtenus dans une première série de tests visant à comparer les effets de l'application des signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique d'*Escherichia coli* (*E. coli*) provenant d'un système biologique contenant l'*Escherichia coli* à ceux observés après application, dans les mêmes conditions réactionnelles, de signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique de *Streptococcus* (*St*) provenant d'un système biologique contenant le *Streptococcus*, et ce, pour 3 dilutions différentes (1/7, 1/7,5 et 1/8) de la solution de l'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli* K1 utilisée comme réactif dans les réactions de précipitation.

TABLEAU A

Dilution de la solution d'antigène <i>E. coli</i> K1	Index de précipitation (I)	
	Signal <i>St</i>	Signal <i>E. coli</i>
1/7	11 6 16	173 52 154
1/7,5	58 32 12	141 117 107
1/8	10 6	113 37

	8	21
--	---	----

Par ailleurs, les figures 3a et 3b montrent, à titre d'exemples, des images des précipitats formés d'une part, après application du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de *Streptococcus* (figure 3a) et, d'autre part, après application du signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'*Escherichia coli* (Figure 3b). Ces images correspondent respectivement aux index de précipitation de 32 et de 117 qui sont rapportés à la 5ème ligne du Tableau A.

Le tableau B ci-dessous présente, quant à lui, les index de précipitation obtenus dans une deuxième série d'expérimentations dans le cadre de laquelle les effets de l'application simultanée du signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'*Escherichia coli* et du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de l'anticorps dirigé contre *Escherichia coli* d'autre part, ont été comparés à ceux de l'application simultanée, dans les mêmes conditions réactionnelles, du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de *Streptococcus* et du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de l'anticorps dirigé contre *Escherichia coli* d'autre part et ce, pour 2 dilutions différentes (1/7 et 1/7,5) de la solution d'antigène polysaccharidique d'*Escherichia coli* K1 utilisée comme réactif.

TABLEAU B

Dilution de la solution d'antigène <i>E. coli</i> K1	Index de précipitation (I)	
	Signal St + Signal anticorps anti- <i>E. coli</i>	Signal <i>E. coli</i> + Signal anticorps anti- <i>E. coli</i>
1/7	18 71	94 247
1/7,5	48 93	212 1141

Les Figures 3c et 3d montrent, également à titre d'exemples, des images des précipitats qui correspondent respectivement aux index de précipitation de 71 et de 247 rapportés à la 2ème ligne du Tableau B.

5 Tous ces résultats mettent clairement en évidence l'aptitude que présente un couple ligand/récepteur à révéler et à contrôler la présence d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'un ligand et/ou de son récepteur. En effet, en présence d'un signal caractéristique spécifique du couple ligand/ligeur ou à d'un des éléments de ce couple, la formation des complexes formés par la réaction entre ce ligand et ce récepteur est
10 amplifiée. Cette amplification est très spécifique, puisque le signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'un élément biologiquement actif, mais étranger à cette réaction, ne produit pas, lui, d'effet d'amplification.

15 Au sens de la présente invention, on entend par "couple ligand/récepteur", tout couple formé par deux substances capables de se reconnaître spécifiquement, de se lier et de réagir ensemble en formant des complexes. Ainsi, il peut s'agir d'un couple antigène/anticorps ou haptène/anticorps dans lequel le ligand (l'antigène ou l'haptène) peut être un composé
20 biologique (protéine, enzyme, hormone, toxine, marqueur tumoral), un composé chimique (principe actif toxique ou médicamenteux par exemple), ou un antigène cellulaire ou particulaire (cellule, bactérie, virus, champignon, ...), le récepteur pouvant être un anticorps soluble ou un récepteur membranaire. Il peut également s'agir d'un couple formé par une
25 enzyme et son substrat spécifique.

Ces résultats mettent clairement en évidence qu'il est possible d'utiliser des couples ligand/récepteur et d'une manière générale des systèmes biologiques tests pour constituer une table de correspondance entre les signaux caractéristiques issus d'une substance déterminée ou d'un élément

actif contenu dans une substance déterminée et les modifications qu'ils peuvent induire sur des systèmes biologiques tests, tels notamment qu'un couple ligand/récepteur.

Ces tables de correspondance, peuvent être ultérieurement utilisées pour
5 déceler des éléments actifs en analysant les effets des signaux caractéristiques provenant de ceux-ci sur les systèmes biologiques tests figurant dans la table de correspondance.

A titre d'exemple, on va maintenant présenter, en se référant à la figure 4, le test connu sous le nom de test cutané chez le cobaye et décrit au chapitre
10 11 (p.346-351) dans la seconde édition de "Immunology" édité par Jean-François Bach. coll John Wiley & Sons ; ou encore dans la 3ème édition de "The handbook of Experimental Immunology" édité par D.M. Weir, coll. Blackwell, Chap 21 "Passive cutaneous anaphylaxis (PCA)" par W.E. Brocklehurst ; ou encore dans le l'ouvrage édité par Williams & Chase
15 dénommé "Methods in IMMUNOLOGY and IMMUNOCHEMISTRY" - Vol 5 - Chap 19 "Anaphylaxis".

On utilise un cobaye vivant, auquel on injecte par voie intra-veineuse un colorant bleu (bleu d'Evans - Sigma E 2129) qui se fixe sur l'albumine sanguine. L'albumine ne sort pas des vaisseaux, sauf s'il y a inflammation,
20 donc vasodilatation et perméation des vaisseaux, l'exemple typique d'une telle réaction chez l'homme étant l'urticaire.

Le test est réalisé en injectant sous la peau de l'animal ainsi préparé 0.1 ml de la solution dont il convient de contrôler l'activité. On mesure ensuite le diamètre des taches bleues apparues autour des points d'injection. A cet
25 effet on scanne la peau, puis on enregistre le fichier image bitmap. Ensuite on évalue la dimension des taches bleues dues à la réaction.

Dans l'exemple décrit, on a contrôlé la présence de signaux caractéristiques de l'activité biologique du neuromédiateur acétylcholine (ACh; Sigma A2661) en solution dans une solution physiologique, en

analysant les effets sur une peau de cobaye

- d'une part, d'une injection de 0,1ml d'eau distillée, après application à l'eau d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique de l'acétylcholine,

5 - d'autre part, d'une injection de 0,1 ml d'eau distillée, après application à cette eau distillée d'un signal électrique caractéristique de l'activité biologique d'un produit proche de l'acétylcholine mais inactif : le mélange acétate/choline (A-C) (A : Sigma S8625 ; C : Sigma C7017).

10 L'acquisition des signaux électriques caractéristiques des activités biologiques de l'acétylcholine et du mélange acétate/choline a été réalisée au moyen du dispositif 10 décrit en se référant aux figures 1, 1a, 1b.

L'acquisition du signal électrique caractéristique de l'activité biologique de l'acétylcholine a été effectuée en plaçant au centre de l'enceinte 2 une cuve 3 contenant 1 ml d'une solution d'acétylcholine dans de l'eau distillée à la concentration de 10^{-6} M.

15 L'acquisition des signaux électriques caractéristiques de l'activité biologique du mélange acétate/acétylcholine a été réalisée en opérant de la même manière, mais en utilisant une cuve 3 contenant 1 ml d'une solution d'acétate/acétylcholine dans de l'eau distillée à la concentration de 10^{-6} M.

20 Pour chacun des tests, on a utilisé le protocole suivant :

On utilise comme applicateur la bobine 51 de la figure 1c.

Les numéros qui figurent dans la première colonne des tableaux C, D, et E ci-après correspondent aux références de la figure 4.

TABLEAU C

N°	Solution injecté eau distillée	Diamètre en mm
200	Après application du signal ACh	12
201		6
202		7
203		7
204		16

TABLEAU C (suite)

N°	Solution injectée eau distillée	Diamètre en mm
300	Sans application de signal	3
301		2
302		4
303		3
304		1
305		0
306		1

Les expériences numéros 200 à 204 montrent que les solutions eau distillée injectées après application du signal ACh déclenchent une réaction cutanée importante (moyenne de 11 mm) par rapport aux mêmes solutions d'eau distillée injectées sans application du signal ACh. Ces dernières ne déclenchent pas de réaction comme le montre les expériences numéros 300 à 306 (3mm).

TABLEAU D

N°	Solution injectée	Diamètre en mm
310	ACh en solution à $10^{-6}M$	23
311		25
312		23
313		21
314		18

La comparaison des expériences des tableaux C et D montre que les injections de solutions d'eau distillée après application du signal ACh (expériences 200 à 204) ont des effets moindres mais comparables sur la peau de cobaye à ceux des injections de solutions d'ACh pondérales (expériences 310 à 314).

TABLEAU E

N°	Solution injectée d'eau distillée	Diamètre en mm
400	Après application du signal A-C	2
401		2
402		1
403		3
404		1
410	A-C en solution à 10^{-6} M	3
411		2
412		1

Les expériences numéros 400 à 404 et 410 à 412 du tableau E sont réalisées à partir d'un produit proche de l'acétylcholine mais inactif : le mélange acétate/choline (A-C).

Les expériences 410, 411, 412 correspondent à une injection d'une solution d'A-C pondérale 10^{-6} M. On constate qu'une injection de solution d'eau distillée après application du signal A-C (exp. 400 à 404) et qu'une injection pondérale (exp. 410, 411, 412) ne déclenchent aucun effet (diamètre entre 1 et 3 mm). Ces injections montrent que la réaction cutanée du cobaye est bien spécifique de la nature de la substance en solution car ces injections, effectuées dans les mêmes conditions que les injections numéros 200 à 202, ne présentent aucun effet.

Les expériences des tableaux C à E mettent en évidence que le test de la peau de cobaye permet de contrôler la présence d'un signal provenant d'une substance ayant une activité biologique telle que l'acétylcholine.

On va maintenant décrire la méthode employée pour contrôler la production des produits homéopathiques suivants : arnica 7CH, acetylcholinum 7CH.

On doit tout d'abord produire les signaux caractéristiques du produit à tester. Dans le cas où le produit homéopathique à tester est une solution, on procède à l'enregistrement d'un échantillon d'1 ml comme décrit dans

ce brevet. Dans le cas où l'on veut tester des granules homéopathiques, on prépare préalablement une solution, par exemple 5ml, en diluant 2 granules par ml d'eau distillée pour préparation injectable (par exemple de marque Biosedra), et on procède alors à l'enregistrement d'un échantillon d'1ml par la méthode décrite dans ce brevet.

Ensuite on utilise par exemple une ou plusieurs des trois méthodes décrites précédemment (coeur de cobaye isolé perfusé ; test de précipitation d'un couple ligand/récepteur et test cutané chez le cobaye) pour tester le signal caractéristique ainsi produit. Ayant déjà montré la corrélation entre la réaction de ces systèmes biologiques de contrôle et l'activité biologique et/ou chimique du produit ayant servi à produire le produit homéopathique, une réaction positive du système biologique de contrôle montrera la présence de l'activité recherchée dans le produit homéopathique testé. De même, une réaction négative du système biologique de contrôle montrera l'absence de l'activité recherchée dans le produit homéopathique testé.

Un exemple de résultats est donné ci-après :

Produit à tester	Résultat sur la peau de cobaye (diamètre des taches en mm)	Détection d'une activité
Granules neutres	$0,6 \pm 0,5$ (n=5)	NON
Granules d'arnica 7CH	$16,6 \pm 2,9$ (n=5)	OUI

Revendications

1. Procédé pour produire à partir d'une substance (1) des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance ;

ledit procédé comprenant les étapes :

- de placer ladite substance dans une zone (2) soumise à un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique (4),

- de transformer les champs résultants de l'interaction du champ d'excitation spécifique et de la substance, en des signaux, notamment des signaux électriques, au moyen d'un premier transducteur (6) recevant lesdits champs résultants,

(lesdits signaux sont caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

2. Procédé selon la revendication 1 comprenant en outre l'étape

- de traiter (17) lesdits signaux provenant dudit premier transducteur (6), en fonction de second signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance,

(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

3. Procédé selon la revendication 1 comprenant en outre l'étape

- de traiter (17) les signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des caractéristiques du champ d'excitation spécifique,

(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement

caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit
5 champ d'excitation spécifique ayant une puissance spectrale telle que, en l'absence de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ledite substance, la puissance spectrale des signaux produits par ledit premier transducteur ou produits par un branchement série opposition desdits premier et second transducteurs soit uniforme.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit ledit champ d'excitation spécifique étant généré par un générateur de signal sinusoïdal de fréquence variable dans le temps et balayant une bande de fréquence.

15 6. Procédé selon la revendication 5 ladite bande de fréquence étant dans une gamme de fréquence inférieure à 100kHz.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendication 1 à 3, ledit champ d'excitation spécifique ayant pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences,
(de sorte que ladite substance sera soumise à un champ d'excitation
20 neutre de type bruit blanc).

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, tel que :
- la zone (2) soumise au champ d'excitation spécifique est isolée des champs parasites provenant de l'environnement.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8
25 comprenant en outre l'étape :

- d'appliquer, au moyen d'un troisième transducteur (51, 151) à un système biologique récepteur lesdits signaux provenant dudit premier transducteur (6) ou le signal traité,
(de telle sorte que l'activité biologique et/ou chimique ou le

comportement biologique et/ou chimique du système biologique récepteur seront modifiés en fonction de la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance).

5 **10.** Procédé selon la revendication 9, comprenant en outre l'étape :

 - de contrôler les corrélations entre d'une part, le signal provenant dudit premier transducteur (6) ou le signal traité et d'autre part, l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance, en appliquant, au moyen dudit troisième transducteur (51, 151), le signal provenant dudit premier transducteur (6) ou le signal traité à un système biologique de contrôle et en vérifiant que ledit système biologique réagit de manière spécifique au signal provenant dudit premier transducteur ou au signal traité, selon la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance dont est issu le signal provenant dudit premier transducteur ou le signal traité.

10
15

11. Procédé selon la revendication 10, tel que le système biologique est un coeur de cobaye isolé.

20 **12.** Procédé selon la revendication 10, tel que le système biologique est un couple ligand/ récepteur notamment un couple antigène / anticorps.

13. Procédé selon la revendication 10, tel que le système biologique est une matière injectable provoquant des réactions cutanées.

25 **14.** Procédé selon la revendication 10, tel que le système biologique est composé de cellules isolées ou en culture.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, tel que ladite substance contient un élément actif en faible ou très faible concentration.

16. Système pour produire des signaux, notamment des signaux

électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique d'une substance (1) ou d'un élément actif contenu dans ladite substance et système pour mettre en oeuvre les propriétés de tels signaux ;

5 ledit système comprenant :

- un émetteur (4) générant un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique dans une zone (2, 3) où est située ladite substance,

- un premier transducteur (6) recevant des champs résultants de l'interaction dudit champ d'excitation spécifique et de ladite substance, ledit premier transducteur transformant lesdits champ résultants en des signaux, notamment des signaux électriques,

(lesdits signaux sont caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance),

- des moyens d'émissions (51, 151) pour appliquer lesdits signaux provenant dudit premier transducteur à un système biologique récepteur, *(de telle sorte que l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique du système biologique récepteur seront modifiés en fonction de la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance).*

17. Système selon la revendication 16 comprenant en outre :

- des moyens (17) pour traiter lesdits signaux provenant dudit premier transducteur (6), en fonction des signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance, *(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du*

comportement biologique et/ou chimique de ladite de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

18. Système selon la revendication 16 comprenant en outre :

5 - des moyens (17) pour traiter les signaux provenant dudit premier transducteur (6), en fonction des caractéristiques du champ d'excitation spécifique,

(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit
10 *élément actif contenu dans ladite substance).*

19. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 tel que ledit émetteur génère un champ d'excitation spécifique ayant une puissance spectrale telle que, en l'absence de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ledite substance, la puissance spectrale des
15 signaux produits par ledit premier transducteur ou produits par un branchement série opposition desdits premier et second transducteurs soit uniforme.

20. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 tel que ledit émetteur générant ledit champ d'excitation spécifique comporte
20 un générateur de signal sinusoïdal de fréquence variable dans le temps et balayant une bande de fréquence.

21. Système selon la revendication 20 tel que ladite bande de fréquence étant dans une gamme de fréquence inférieure à 100kHz.

22. Système selon l'une quelconque des revendication 16 à 18, ledit
25 champ d'excitation spécifique ayant pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences.

23. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 22, tel qu'il comporte en outre :

- des moyens (2) pour isoler ladite zone des champs parasites

provenant de l'environnement.

24. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 23, comprenant en outre :

5 - des moyens de contrôle pour contrôler les corrélations entre d'une part, le signal provenant dudit premier transducteur ou le signal traité et d'autre part, l'activité biologique et/ou chimique ou le comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance,

10 les dits moyens de contrôle comprenant un troisième transducteur (51, 60, 151) appliquant le signal provenant dudit premier transducteur ou le signal traité à un système biologique de contrôle,

15 les dits moyens de contrôle comprenant en outre des moyens pour vérifier que le système biologique de contrôle réagit de manière spécifique au signal provenant dudit premier transducteur ou au signal traité, selon la nature de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance dont est issu le signal provenant dudit premier transducteur ou dudit signal traité.

20 25. Système selon la revendication 24, tel que le système biologique de contrôle est un coeur de cobaye isolé (fig. 2).

26. Système selon la revendication 24, tel que le système biologique de contrôle est un couple ligand/ récepteur notamment un couple antigène / anticorps (fig. 3).

25 27. Système selon la revendication 24, tel que le système biologique de contrôle est une matière injectable provoquant des réactions cutanées (fig.4).

28. Système selon la revendication 24, tel que le système biologique de contrôle est composé de cellules isolées ou en culture.

29. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 28, tel

que ladite substance contient un élément actif en faible concentration ou très faible concentration.

30. Dispositif pour produire des signaux, notamment des signaux électriques, caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique d'une substance ou d'un élément actif contenu dans ladite substance ;

ledit dispositif comprenant :

- un émetteur (4) générant un champ d'excitation spécifique de nature électrique, magnétique et/ou électromagnétique dans une zone où est située ladite substance,

- un premier transducteur (6) recevant des champs résultant de l'interaction dudit champ d'excitation spécifique et de ladite substance, ledit premier transducteur transformant lesdits champ résultants en des signaux, notamment des signaux électriques,

(lesdits signaux sont caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

31. Dispositif selon la revendication 30 comprenant en outre :

- des moyens (17) pour traiter lesdits signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des signaux provenant d'un second transducteur recevant le champ d'excitation spécifique, en l'absence de ladite substance,

(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

32. Dispositif selon la revendication 30 comprenant en outre :

- des moyens (17) pour traiter les signaux provenant dudit premier transducteur, en fonction des caractéristiques du champ d'excitation

spécifique,

(de sorte que lesdits signaux traités sont avantageusement caractéristiques de l'activité biologique et/ou chimique ou du comportement biologique et/ou chimique de ladite substance ou dudit élément actif contenu dans ladite substance).

5

33. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 30 à 32 tel que ledit émetteur génère un champ d'excitation spécifique ayant une puissance spectrale telle que, en l'absence de ladite substance ou d'un élément actif contenu dans ledite substance, la puissance spectrale des signaux produits par ledit premier transducteur ou produits par un branchement série opposition desdits premier et second transducteurs soit uniforme.

10

34. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 30 à 32 tel que ledit émetteur générant ledit champ d'excitation spécifique comporte un générateur de signal sinusoïdal de fréquence variable dans le temps et balayant une bande de fréquence.

15

35. Dispositif selon la revendication 34 tel que ladite bande de fréquence étant dans une gamme de fréquence inférieure à 100kHz.

36. Dispositif selon l'une quelconque des revendication 30 à 35, ledit champ d'excitation spécifique ayant pour caractéristique d'avoir une puissance spectrale uniforme sur une bande de fréquences.

20

37. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 30 à 36, tel qu'il comporte en outre :

- des moyens (2) pour isoler ladite zone des champs parasites provenant de l'environnement.

25

38. Application du procédé, du système ou du dispositif selon l'une quelconque des revendication 1 à 37 à la production de substances actives notamment à la production de médicaments ; lesdites substances actives étant produites en appliquant lesdits signaux provenant dudit premier

transducteur (6) ou lesdits signaux traités à une substance porteuse.

39. Application du procédé, du système ou du dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 38 à l'établissement d'une table de correspondance entre les signaux caractéristiques issus d'une substance déterminée ou d'un élément actif contenu dans ladite substance déterminée et les modifications qu'ils peuvent induire sur des systèmes biologiques tests.

40. Table de correspondance établie conformément à la revendication 39.

41. Utilisation de la table de correspondance selon la revendication 40, à la détection de ladite substance déterminée ou dudit élément actif contenu dans ladite substance déterminée, notamment à distance, après transmission dudit signal caractéristique à un laboratoire de test disposant desdits systèmes biologiques tests.

42. Utilisation de la table de correspondance selon la revendication 41, pour contrôler la production de produits homéopathiques.

43. Signal lié à une activité biologique et/ou chimique, obtenu au moyen d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

44. Signal lié à une activité biologique et/ou chimique, obtenu au moyen d'un système selon l'une quelconque des revendications 16 à 30.

45. Signal lié à une activité biologique et/ou chimique, obtenu au moyen d'un dispositif selon l'une quelconque des revendications 30 à 37.

1/6

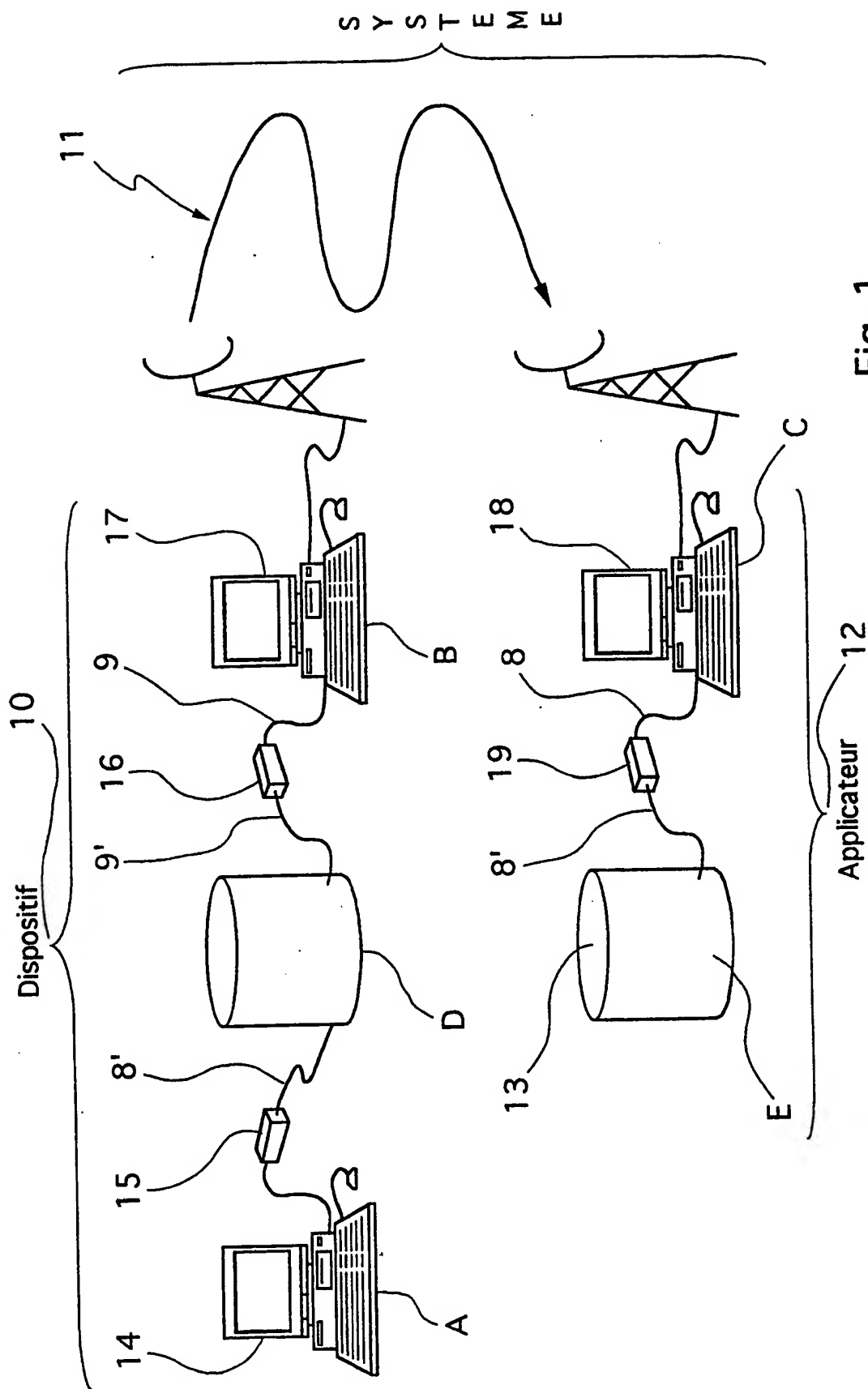


Fig. 1

2/6

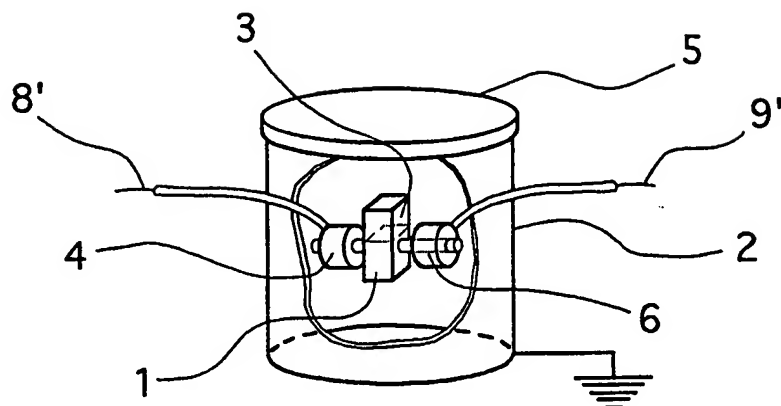


Fig. 1 a

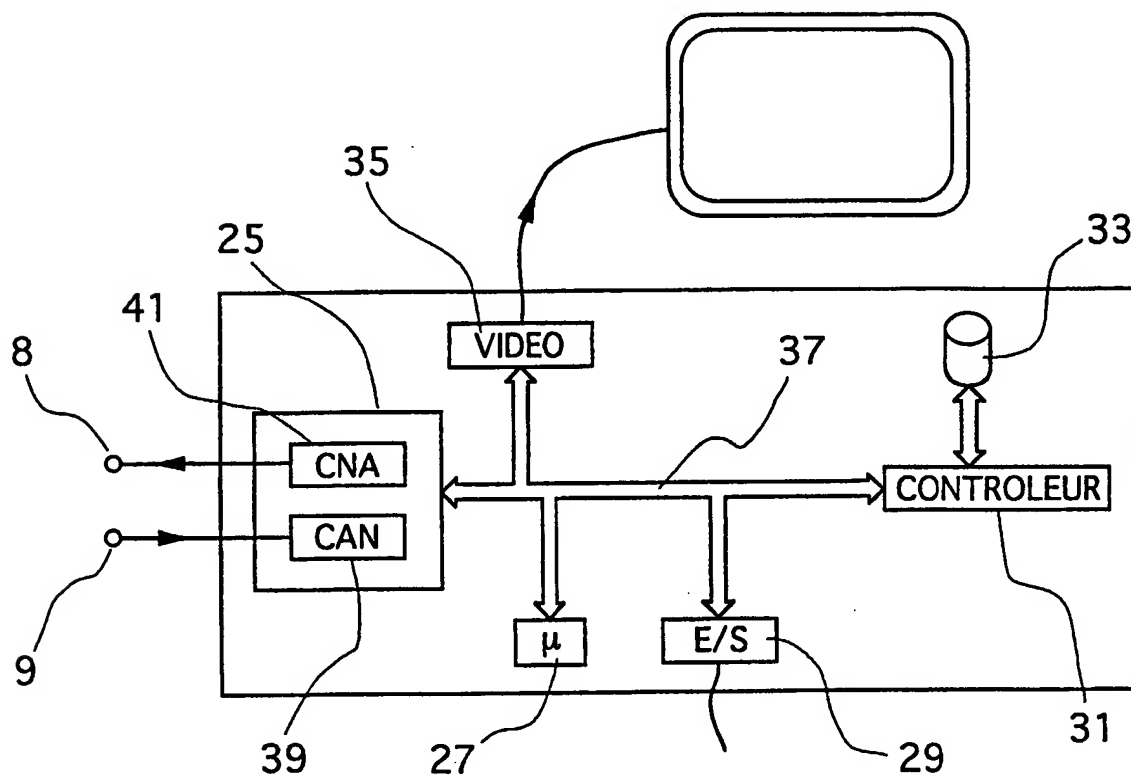


Fig. 1 b

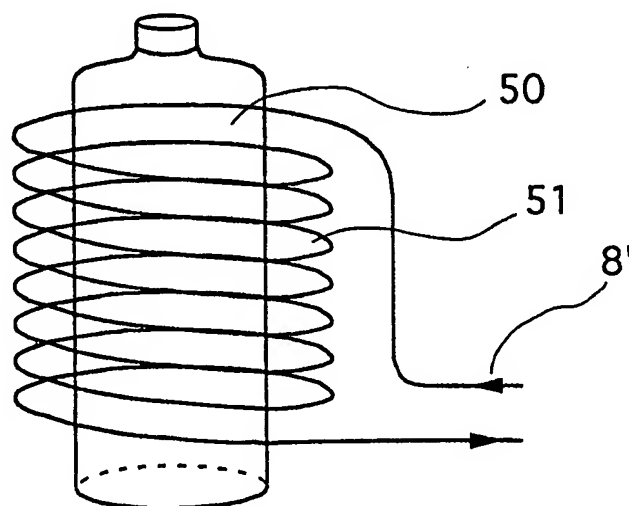
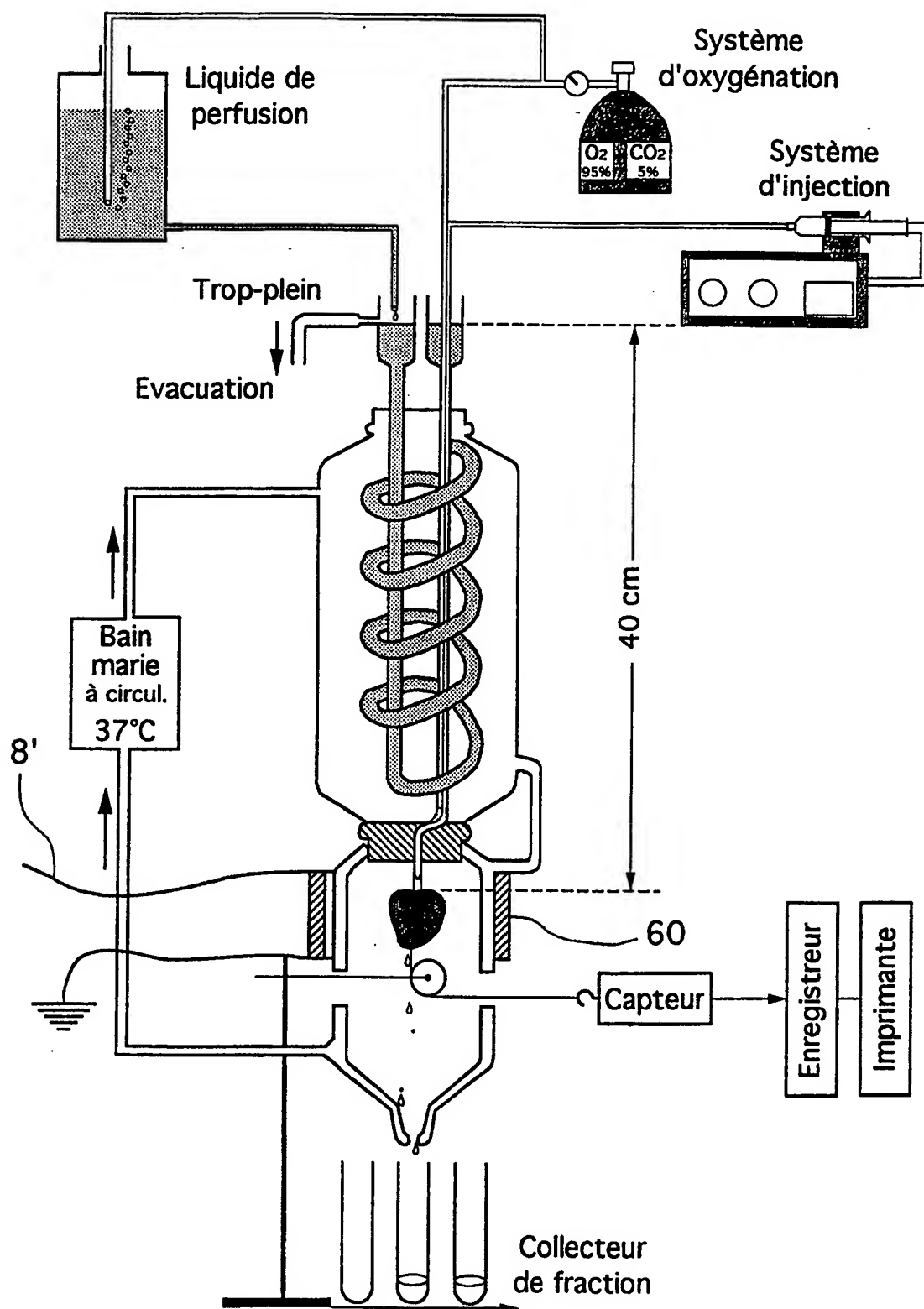
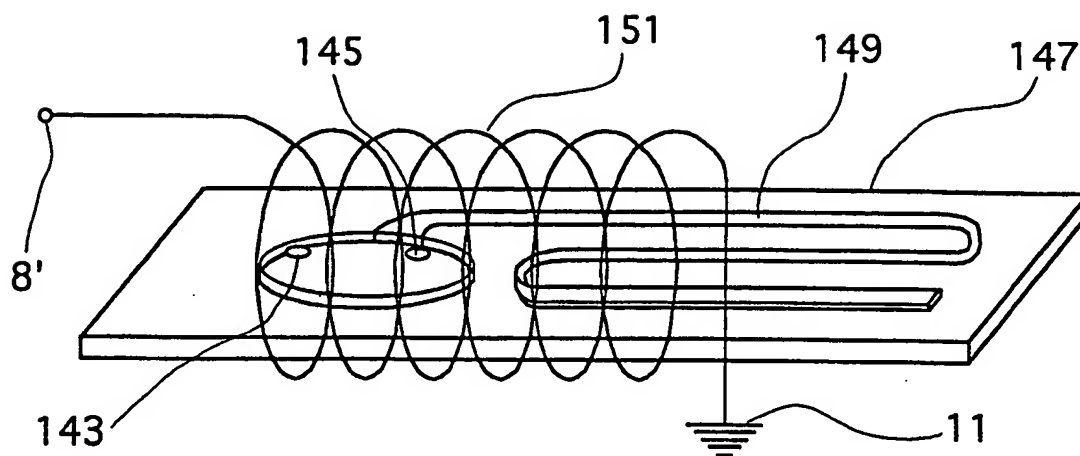
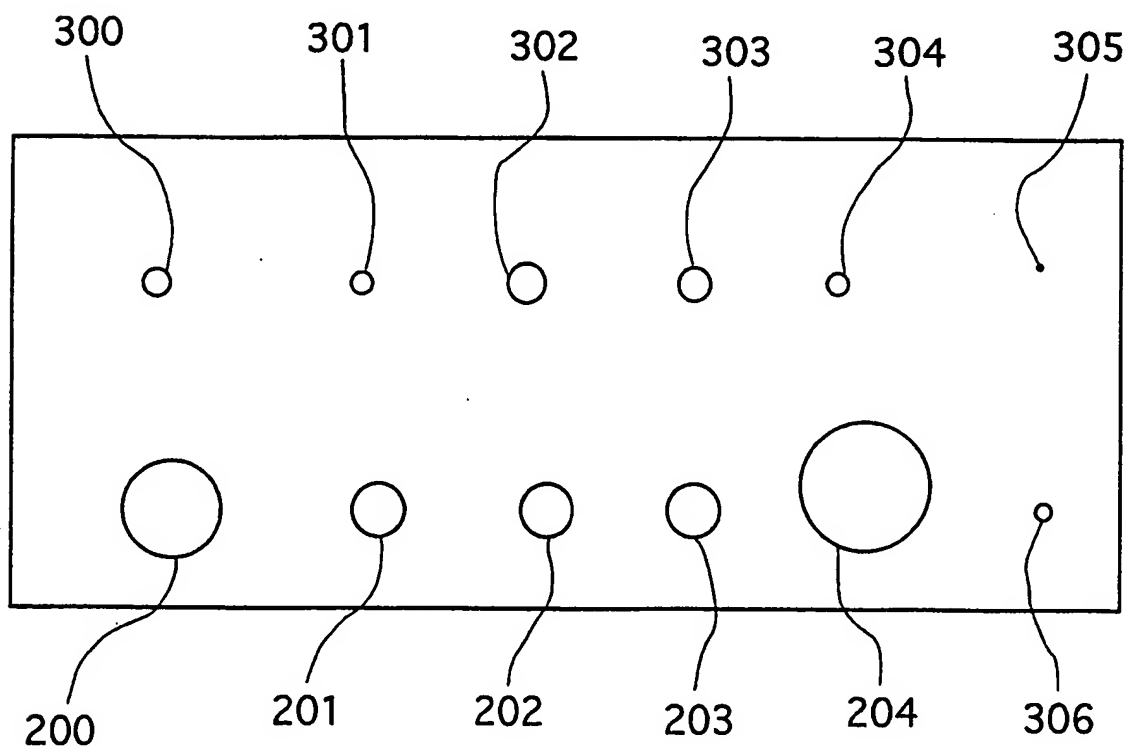


Fig. 1c

3/6

Fig. 2

4/6

Fig. 3Fig. 4

5/6

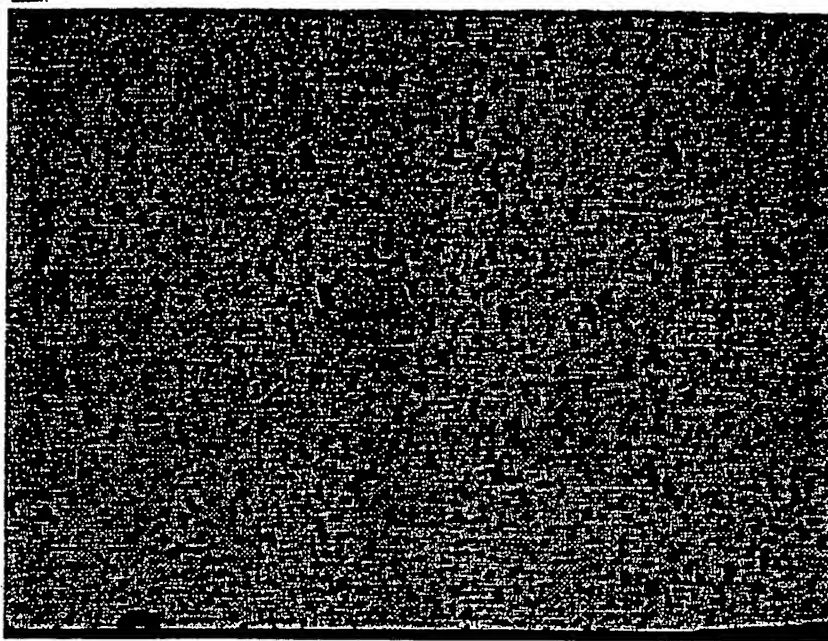


Fig. 3a

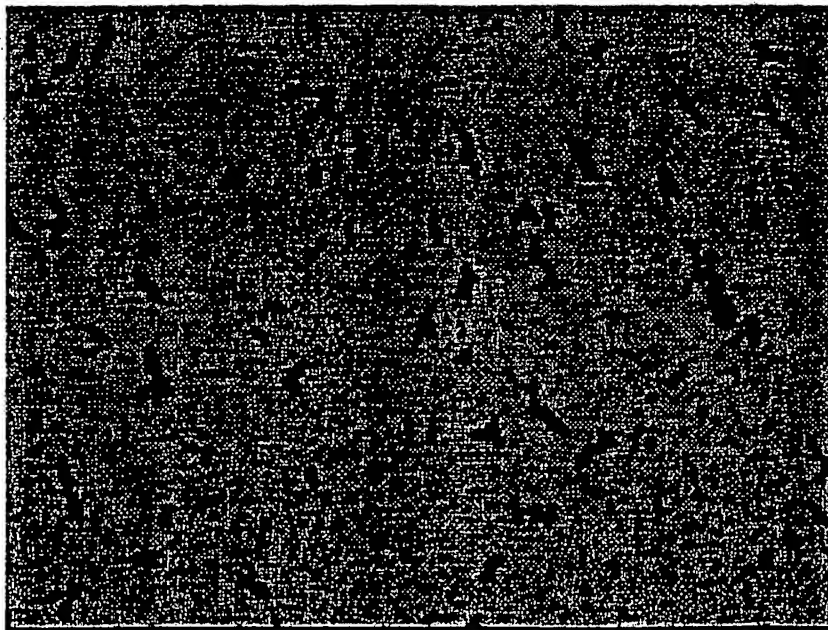


Fig. 3b

6/6

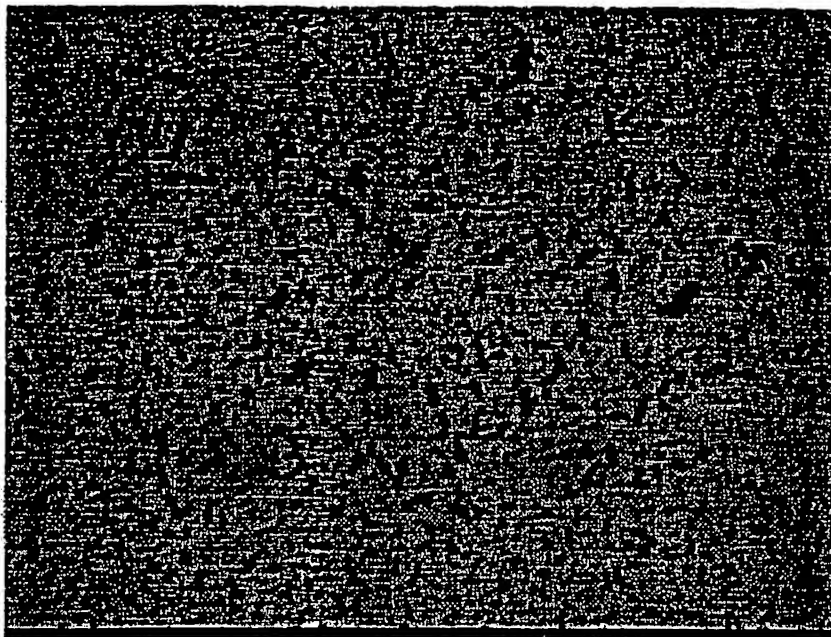


Fig. 3c

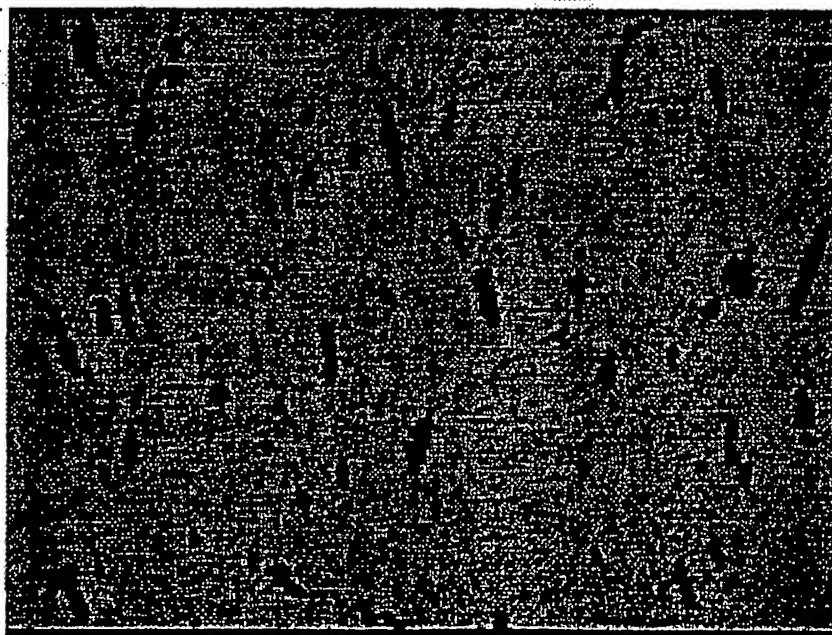


Fig. 3d

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/FR 99/02270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/487 G01N33/483 A61K41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 095 168 A (HLAVKA LLOYD F) 13 June 1978 (1978-06-13)	1, 3, 8, 9, 12, 14, 30, 32, 37
Y	column 2, line 56 -column 4, line 65; figure 1	9-15, 24-29, 38-42
Y	WO 94 17406 A (BENVENISTE JACQUES) 4 August 1994 (1994-08-04) cited in the application the whole document	9-15, 24-29, 38-42
X	US 5 752 514 A (ARAKAWA AKIRA ET AL) 19 May 1998 (1998-05-19) column 4, line 65 -column 9, line 67; figures	1, 16, 30
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2000

Date of mailing of the international search report

13/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bosma, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/FR 99/02270

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 583 432 A (BARNES CHRISTOPHER) 10 December 1996 (1996-12-10) abstract; figures 10,16 —	1,2,16, 30
X	WO 96 10740 A (PRIORSWAY PTY LTD ;BARSAMIAN SERGEI TOROUS (AU); BARSAMIAN SUSAN P) 11 April 1996 (1996-04-11) page 6, line 2 -page 13, line 20; figures —	1,16,30
X	WO 96 08200 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG ;PETTER ERWIN (DE); MEYER JOERG UWE (DE)) 21 March 1996 (1996-03-21) the whole document —	1,16,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4095168 A	13-06-1978	CA 1067578 A DE 2806447 A GB 1585322 A JP 53103793 A	04-12-1979 24-08-1978 25-02-1981 09-09-1978
WO 9417406 A	04-08-1994	FR 2700628 A AU 5887994 A EP 0701695 A	22-07-1994 15-08-1994 20-03-1996
US 5752514 A	19-05-1998	JP 9066037 A DE 19633200 A	11-03-1997 06-03-1997
US 5583432 A	10-12-1996	NONE	
WO 9610740 A	11-04-1996	AU 3599795 A CA 2201150 A EP 0805972 A JP 10506464 T NZ 293526 A	26-04-1996 11-04-1996 12-11-1997 23-06-1998 23-12-1998
WO 9608200 A	21-03-1996	DE 4433104 C JP 10505763 T US 5840041 A	02-05-1996 09-06-1998 24-11-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/02270

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 G01N33/487 G01N33/483 A61K41/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 095 168 A (HLAVKA LLOYD F) 13 juin 1978 (1978-06-13)	1, 3, 8, 9, 12, 14, 30, 32, 37
Y	colonne 2, ligne 56 - colonne 4, ligne 65; figure 1	9-15, 24-29, 38-42
Y	WO 94 17406 A (BENVENISTE JACQUES) 4 août 1994 (1994-08-04) cité dans la demande le document en entier	9-15, 24-29, 38-42
X	US 5 752 514 A (ARAKAWA AKIRA ET AL) 19 mai 1998 (1998-05-19) colonne 4, ligne 65 - colonne 9, ligne 67; figures	1, 16, 30
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 99/02270

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 583 432 A (BARNES CHRISTOPHER) 10 décembre 1996 (1996-12-10) abrégé; figures 10,16 —	1,2,16, 30
X	WO 96 10740 A (PRIORSWAY PTY LTD ;BARSAMIAN SERGEI TOROUS (AU); BARSAMIAN SUSAN P) 11 avril 1996 (1996-04-11) page 6, ligne 2 -page 13, ligne 20; figures —	1,16,30
X	WO 96 08200 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG ;PETTER ERWIN (DE); MEYER JOERG UWE (DE)) 21 mars 1996 (1996-03-21) le document en entier —	1,16,30

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 99/02270

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4095168	A	13-06-1978	CA 1067578 A	04-12-1979
			DE 2806447 A	24-08-1978
			GB 1585322 A	25-02-1981
			JP 53103793 A	09-09-1978
WO 9417406	A	04-08-1994	FR 2700628 A	22-07-1994
			AU 5887994 A	15-08-1994
			EP 0701695 A	20-03-1996
US 5752514	A	19-05-1998	JP 9066037 A	11-03-1997
			DE 19633200 A	06-03-1997
US 5583432	A	10-12-1996	AUCUN	
WO 9610740	A	11-04-1996	AU 3599795 A	26-04-1996
			CA 2201150 A	11-04-1996
			EP 0805972 A	12-11-1997
			JP 10506464 T	23-06-1998
			NZ 293526 A	23-12-1998
WO 9608200	A	21-03-1996	DE 4433104 C	02-05-1996
			JP 10505763 T	09-06-1998
			US 5840041 A	24-11-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.